



Farmaci antinfiammatori: profilo di sicurezza

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e gli inibitori COX-2 (coxib) possono causare tossicità gastrointestinale e tossicità cardiovascolare.

Gli studi clinici ed i dati epidemiologici hanno fornito importanti informazioni sul livello di rischio con i singoli farmaci. Tuttavia, questi dati sono complessi e non esistono confronti robusti per molti FANS.

Evidenze maggiori si hanno per i coxib, il Naprossene, l'Ibuprofene, ed il Diclofenac.

Rischio trombotico

Nell'ottobre 2006, il CHM (Commission on Human Medicines) ha fornito le sue evidenze riguardo al rischio trombotico cardiovascolare:

A) Diclofenac (Voltaren) 150 mg/die ha un profilo di rischio trombotico simile a quello di Etoricoxib (Arcoxia);

B) Naprossene (Naprosyn) 1000 mg/dia ha un più basso rischio trombotico rispetto ad Etoricoxib, ed in generale i dati epidemiologici non hanno suggerito un aumentato rischio di infarto miocardico;

C) Per l'Ibuprofene (Brufen) al alte dosi (es. 2400 mg/die) ci può essere un piccolo rischio Trombotico, ma a più basse dosi (es. 1200 mg/die o inferiori) i dati epidemiologici non hanno mostrato un aumentato rischio di infarto miocardico.

Meno evidenza è disponibile per altri FANS, che sembrano essere associati ad un piccolo rischio di eventi trombotici , soprattutto con lunga durata d'azione ed alti dosaggi.

Il CSM (ora, Commission on Human Medicines) ha compiuto una revisione sul rischio gastrointestinale dei FANS.

E' stato sottolineato che il Piroxicam (Feldene), Ketoprofene (Oki), e Ketorolac (Tota-Dol).

Tra i FANS tradizionali, l'Ibuprofene a basso dosaggio offre il rischio più basso.

I coxib sono associati a ridotto rischio gastrointestinale, rispetto alla maggior parte dei FANS a dosaggi equivalenti.

Tuttavia l'evidenza per una riduzione dei rischi gastrointestinali, clinicamente importanti, per Etoricoxib è debole.

Gli inibitori della pompa protonica riducono il rischio gastrointestinale associato ai FANS, e possono ridurre i rischi ad un livello simile a quello di un coxib usato da solo. (Xagena2007)

Fonte: MHRA - Drug Safety Update, 2007

Guida alla terapia medica

Depressione

Gli antidepressivi triciclici sono particolarmente efficaci nel trattamento della depressione moderata-grave, associata ad alterazioni psicomotorie e fisiologiche (perdita dell'appetito, disturbi del sonno). Prima che il trattamento con gli antidepressivi triciclici produca attività antidepressiva, possono trascorrere 2 settimane.

I triciclici ed i correlati possono esercitare un effetto sedativo più o meno marcato. Quelli con effetto più marcato sono: Amitriptilina (Laroxyl), Clomipramina (Anafranil), Mianserina (Lantanon), Trimipramina (Surmontil), Trazodone (Trittico); mentre quelli con effetto meno marcato: Imipramina (Tofranil), Nortriptilina (Dominans).

I farmaci a più pronunciata attività sedativa sono elettivi nel trattamento dei pazienti agitati. Gli antidepressivi triciclici possono presentare cardiotossicità (aritmie). Sono segnalati casi di arresto cardiaco. Inoltre possono causare effetti indesiderati antimuscarinici (es. secchezza delle fauci, stitichezza, ritenzione urinaria).

Nei soggetti anziani, i triciclici devono essere impiegati a bassi dosaggi, in modo da evitare vertigini e sincope; in questi pazienti può presentarsi iponatriemia.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) presentano meno effetti indesiderati antimuscarinici e cardiovascolari, rispetto ai triciclici, ma non sono più efficaci dei triciclici.

Gli SSRI presentano effetti indesiderati gastrointestinali (nausea, sanguinamento gastrico).

L'effetto antidepressivo degli SSRI compare dopo 2-3 settimane di trattamento.

L'iponatriemia è un effetto avverso riportato frequentemente con i farmaci SSRI.

Reazioni extrapiramidali (tra cui distonie orofacciali) e sindrome da sospensione sono segnalate più spesso con la Paroxetina, che con altri SSRI.

Nei soggetti d'età inferiore ai 18 anni con depressione, il rapporto rischio/beneficio non è favorevole all'impiego degli antidepressivi, quali: Citalopram (Seropram), Escitalopram (

Cipralex), Paroxetina (Seroxat), Sertralina (Zoloft), Mirtazapina (Remeron), Venlafaxina (Efexor).

Nei bambini e negli adolescenti depressi, l'unico antidepressivo approvato è la Fluoxetina (Prozac).

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, comprendono:

Duloxetina (Cymbalta) e Venlafaxina (Efexor).

La Duloxetina può causare danno epatico (epatite, ittero colestatico). Pertanto l'impiego della Duloxetina non è indicato nei pazienti che fanno uso di alcol ed in quelli con epatopatia cronica. I segni ed i sintomi di danno epatico sono: prurito, urine scure, ittero, dolorabilità del quadrante superiore destro, oppure sintomi simil-influenzali non spiegati.

La Venlafaxina è associata a cardiotossicità e non dovrebbe essere impiegata nei pazienti con malattia cardiaca (es. insufficienza cardiaca, coronaropatia) ed in presenza di anomalie dell'ECG, tra cui preesistente prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti con alterazioni elettrolitiche e nei pazienti affetti da ipertensione.

Diabete

Steven Nissen della Cleveland Clinic (Stati Uniti) ha compiuto una meta-analisi di studi clinici ed è giunto alla conclusione che il Rosiglitazone (Avandia) potrebbe essere associato ad un più alto rischio di infarto miocardico. L'FDA al riguardo non è in grado di confermare i dati di Nissen e si è riservata di approfondire la questione.

L'FDA ha emesso un black box warning (un'avvertenza che segnala un possibile grave pericolo per la salute) sul rischio di scompenso cardiaco con l'uso dei glitazoni, cioè con il Rosiglitazone e con il Pioglitazone (Actos).

Il Rosiglitazone è presente anche in Avandamet (in associazione alla Metformina) ed in Avandaryl (in associazione alla Glimepiride).

Una revisione della letteratura ha mostrato che la Metformina (Glucophage) riduce la mortalità nei pazienti con diabete ed insufficienza cardiaca.

Enuresi

Nell'enuresi notturna primaria in corso del trattamento con Desmopressina (Minirin/DDAVP), i pazienti devono evitare un carico eccessivo di liquidi.

In presenza di vomito o diarrea, la Desmopressina deve essere interrotta.

La Desmopressina può causare iponatriemia, con possibile insorgenza di convulsioni.

Fibrillazione atriale

Nella fibrillazione atriale parossistica, con pochi episodi aritmici, l'approccio pill-in-the-pocket può risultare particolarmente utile.

L'approccio pillola-in-tasca consiste nell'assunzione di una dose di carico di Flecainide (Almarytm) o di Propafenone (Rytmonorm) al momento dell'episodio acuto.

I farmaci di classe IC, come Flecainide e Propafenone sono efficaci nel convertire la

fibrillazione atriale parossistica a ritmo sinusale, ma non lo sono altrettanto nel mantenimento del ritmo sinusale.

Il farmaco antiaritmico più efficace è l'Amiodarone (Cordarone), che trova indicazione particolarmente nei pazienti con malattia cardiaca sottostante, ma è gravato da importanti effetti indesiderati, tra cui alterazioni tiroidee.

Infezioni

Penicilline ad ampio spettro

L'Ampicillina (Amplital) è attiva contro i batteri Gram-positivi e Gram-negativi. La resistenza nei confronti dell'Ampicillina riguarda tutti gli stafilococchi, gran parte dei ceppi di Escherichia coli ed una minoranza di ceppi di Haemophilus influenzae. L'antibiotico trova impiego nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, tra cui esacerbazioni della bronchite cronica, delle infezioni delle vie urinarie, e dell'otite.

L'Amoxicillina (Zimox) è meglio assorbita per os, rispetto all'Ampicillina. E' presente anche in associazione all'Acido Clavulanico (Augmentin), un inibitore delle betalattamasi, che ne aumenta l'attività nei confronti dei batteri penicillino-resistenti.

L'associazione Amoxicillina ed Acido Clavulanico può causare tossicità epatica, con un'incidenza 6 volte superiore rispetto alla sola Amoxicillina. L'ittero colestatico è più frequente nei soggetti di età superiore ai 65 anni e nei pazienti di sesso maschile.

Infiammazione

I farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) si equivalgono nell'attività antinfiammatoria, tuttavia ci possono essere marcate diversità nella risposta individuale del paziente.

Per l'ottenimento di un effetto analgesico, l'antinfiammatorio deve essere somministrato per almeno 1 settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio sono necessarie 3 settimane.

Trascorso questo periodo, se non si osservano risposte, è utile passare ad un altro farmaco.

Uno dei farmaci antinfiammatori più usati è la Nimesulide (Aulin), che trova largo impiego nel dolore acuto, sintomi di osteoartrite dolorosa e dismenorrea primaria.

La Nimesulide è sotto inchiesta a causa della sua epatotossicità. Sono stati segnalati casi di grave danno epatico con necessità di trapianto, talvolta ad esito fatale.

È molto probabile che alla base dell'epatossicità ci siano reazioni idiosincrasiche, cioè reazioni di ipersensibilità.

L'EMA ha limitato l'uso della Nimesulide ad un massimo di 15 giorni.

Tra gli antinfiammatori, sono ampiamente utilizzati i derivati dell'acido propionico.

L'Ibuprofene (Moment 200 mg; Brufen 400 e 600 mg) presenta il miglior profilo rischio-beneficio della classe.

Il Naprossene (Momendol 225 mg; Naprosyn 250 e 500 mg) ha una discreta efficacia, ma effetti indesiderati maggiori rispetto all'Ibuprofene.

Il caso Vioxx (Rofecoxib) ha messo in dubbio la sicurezza degli inibitori selettivi Cox-2.

Il Vioxx è stato ritirato dal commercio nel 2004 dopo che erano emerse reazioni avverse gravi a livello cardiaco (infarto miocardico).

Bextra (Valdecoxib), un altro inibitore Cox-2, è stato ritirato dal commercio nel 2005, perché associato a rischi cardiovascolari.

In Italia, sono in commercio due inibitori Cox-2, Celecoxib (Celebrex), che sembra avere un profilo cardiovascolare migliore rispetto al Vioxx, ed Etoricoxib (Arcoxia).

Secondo l'FDA Arcoxia è associato a rischio cardiovascolare, e la domanda di immissione in commercio negli Stati Uniti è stata respinta.

Insonnia

L'insonnia può avere diverse cause; spesso è dovuta a disturbi emotivi. Nell'insonnia cronica cause comuni sono l'ansia, la depressione, l'alcol e l'impiego di particolari farmaci.

Le benzodiazepine trovano impiego elettivo nei casi in cui l'insonnia è causata da stati ansiosi: es. Flurazepam (Flunox), Lormetazepam (Minias), Triazolam (Halcion).

Gli ipnotici non-benzodiazepinici, caratterizzati da breve durata d'azione, sono rappresentati dai farmaci-Z: Zaleplon (Sonata), Zolpidem (Stilnox), e Zopiclone (Imovane).

Ipercolesterolemia

Gli studi clinici hanno mostrato che nel trattamento dell'ipercolesterolemia, la Rosuvastatina (Crestor) in monoterapia è più efficace dell'Atorvastatina (Torvast), Simvastatina (Sinvacor, Zocor) e della Pravastatina (Sanaprav, Selectin) nel ridurre i livelli di colesterolo LDL e di aumentare il colesterolo HDL.

Inoltre, la Rosuvastatina permette ad un più alto numero di pazienti di raggiungere gli obiettivi fissati dalle linee guida americane (NCEP ATP III) e da quelle europee (European).

La terapia di combinazione Simvastatina + Ezetimibe (Vytorin, Inegy), che trova impiego elettivo in caso di fallimento della monoterapia, ha mostrato un'elevata efficacia ipolipidemizzante.

Menopausa

Gli studi del Women's Health Initiative (WHI), che stavano valutando il ruolo della terapia di sostituzione ormonale, sono stati interrotti prima della loro naturale conclusione per il presentarsi di una maggiore incidenza di ictus, trombosi e tumore alla mammella nelle donne sane in postmenopausa.

Un altro studio WHI ha mostrato che la supplementazione a base di Calcio e di Vitamina D, produce solo modesti benefici nel preservare la massa ossea e nel prevenire le fratture dell'anca in alcune donne sane in postmenopausa, particolarmente nelle donne d'età superiore ai 60 anni; la supplementazione non previene altri tipi di fratture.

Osteoporosi

Secondo lo Scottish Medicines Consortium, il Ranelato di Stronzio (Protelos) deve essere

utilizzato solo quando i bifosfonati sono controindicati o non tollerati, e solo nelle donne di età superiore ai 75 anni con una precedente frattura ed una bassa densità ossea, o nelle donne che presentano rischi equivalenti.

Sovrappeso & Obesità

Orlistat è un inibitore delle lipasi pancreatiche, in grado di ridurre l'assorbimento dei grassi alimentari. Alcune meta-analisi hanno evidenziato che Orlistat sembra essere meno efficace di Rimonabant e Sibutramina nei pazienti con sovrappeso o con obesità.

Orlistat è associato ad un'alta percentuale di eventi avversi gastrointestinali, tra cui urgenza fecale, feci liquidi o oleose, dolore addominale.

Rimonabant (Acomplia) è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli antagonisti del recettore dei cannabinoidi CB1.

Secondo l'FDA, Rimonabant sarebbe associato a rischio di suicidalità.

L'analisi degli studi clinici e dei dati di post-marketing, ha inoltre evidenziato un'alta incidenza di depressione e stati ansiosi tra i pazienti che assumono Rimonabant.

L'EMA ha controindicato l'uso di Rimonabant nei pazienti con depressione maggiore o che stanno assumendo antidepressivi.

La Sibutramina (Ectiva, Reductil, Reduxade), un inibitore della regolazione della serotonina e della noradrenalina, è associata a rischio cardiovascolare. Il farmaco aumenta la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca.

In Italia, i preparati a base di Sibutramina sono stati ritirati dal Ministero della Salute nel 2002, e rimessi in commercio dopo che l'EMA ha ritenuto che i benefici della Sibutramina fossero superiori ai rischi.

La Sibutramina non deve essere assunta dai pazienti con malattia cardiovascolare o con segni di malattia, e nei soggetti con ipertensione non adeguatamente controllata.

Vaccinazione anti papillomavirus

La vaccinazione anti-papillomavirus è tema di discussione. La decisione di dare avvio alla vaccinazione di massa contro il papillomavirus è giudicata da alcuni troppo precipitosa.

Un articolo, pubblicato sull'Harvard Women's Health Watch, invita alla cautela nell'impiego del vaccino contro il papillomavirus (HPV), perché non sono interamente noti i suoi benefici ed i suoi rischi.

Riguardo alla sicurezza di Gardasil, la consultazione del database degli eventi avversi sui vaccini (VAERS) ha evidenziato finora più di 4.000 reazioni avverse. Sono stati segnalati casi di orticaria, difficoltà respiratoria, paralisi facciali, crisi convulsive, sindrome di Guillain-Barre, dopo somministrazione del vaccino Gardasil. Non è noto se oltre alla relazione temporale tra vaccinazione e comparsa dell'evento avverso, ci sia una relazione causale.

Uno studio ha mostrato che il vaccino bivalente anti-papillomavirus Cervarix, non è efficace nelle donne che hanno già contratto l'infezione. Questo dovrebbe indurre a non vaccinare le persone adulte, nelle quali è alta la probabilità di aver contratto l'infezione da HPV.

Non esistono ad oggi screening di massa per accertare se una persona presenti un'infezione da ceppi oncogeni di papillomavirus.

Sul Canadian Medical Association Journal (CMAJ), Abby Lippman della McGill University, sostiene che non esiste attualmente, un'epidemia di tumore alla cervice e, pertanto, non sarebbe necessaria la vaccinazione. Inoltre, nella stragrande maggioranza dei casi, l'infezione da papillomavirus si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni.

Il tumore della cervice può essere individuato nelle sue fasi precoci, sottoponendosi regolarmente a Pap-test.

Gli effetti della vaccinazione anti-papillomavirus, supposto che il vaccino conferisca immunità in modo permanente (dato da dimostrare), dovrebbero vedersi tra 20-30 anni. (Xagena)

Fonte: Guida all'uso dei Farmaci, 2007

[Link: Farmacologia.net](http://Farmacologia.net)

[Link: MedicinaNews.it](http://MedicinaNews.it)

Infezione da Papillomavirus

Da gennaio del 2008 le bambine nate nel 1996, che compiranno entro i dodici mesi successivi il dodicesimo anno di età, potranno sottoporsi alla vaccinazione contro il papillomavirus (HPV).

La vaccinazione anti HPV sarà consigliata, ma non obbligatoria, per tutte le donne di età compresa tra i 12 e i 25 anni, ma in questa prima campagna la gratuità del vaccino sarà garantita soltanto alle bambine di dodici anni: 280 mila ragazze.

Le donne che hanno un'età compresa tra i 13 e i 25 anni potranno ricorrere alla vaccinazione individuale: il vaccino può essere acquistato in farmacia a proprie spese.

- [Il giudizio dell' Harvard Women's Health Watch](#)
- [Vaccinazione contro il papillomavirus](#)
- [Gardasil, vaccino anti papillomavirus](#)
- [VAERS](#)

Vaccinazione contro il papillomavirus: i benefici ed i rischi non sono ancora completamente noti

Secondo l'Harvard Women's Health Watch, benchè il vaccino contro il papillomavirus umano

(HPV) rappresenti una grande scoperta medica, è necessario essere cauti nel suo impiego, perchè i benefici ed i rischi non sono ancora completamente noti.

E' stato dimostrato che Gardasil, il nuovo vaccino, è in grado di proteggere contro 4 tipi di papillomavirus, considerati essere la causa, in un'alta percentuale dei casi, del tumori del collo dell'utero e dei condilomi genitali.

Non esistono ad oggi studi pubblicati che dimostino che il vaccino sia in grado di offrire una protezione per un'altra dozzina di sierotipi di HPV, associati al tumore della cervice. Inoltre il vaccino anti-PHV non è terapeutico, cioè non è in grado di fornire protezione nelle donne già infettate con il virus.

Le donne, anche dopo la vaccinazione, continueranno ad essere esposte ad un certo rischio di insorgenza di tumore.

Pertanto, è importante che continuino a sottoporsi regolarmente al PAP test e a prendere precauzioni contro le malattie sessualmente trasmesse.

Il vaccino contro il papillomavirus umano rappresenta una conquista medica che potrebbe in futuro salvare migliaia di vite ogni anno nel mondo, ma non è la soluzione perfetta al problema cancro della cervice. Ci sono ancora domande aperte circa la sicurezza del vaccino e la sua efficacia oltre i 5 anni, specialmente per le ragazze di 11 e 12 anni, individuate come gruppo target per la vaccinazione da parte delle Autorità sanitarie.

In conclusione si può affermare che il nuovo vaccino contro il papillomavirus umano sembra avere grandi potenzialità, ma considerate le molte domande ancora senza risposta circa la sua efficacia e la sua sicurezza, l'Harvard Women's Health Watch suggerisce che la vaccinazione dovrebbe rappresentare una scelta individuale.

Fonte: Harvard Women's Health Watch, 2007

Vaccinazione anti-HPV - Il caso Gardasil: necessità o interesse ?

Il New York Times ha dedicato un articolo al caso Gardasil, il vaccino antipapillomavirus che dovrebbe essere somministrato alle adolescenti con l'obiettivo di prevenire le infezioni da virus HPV, alcune delle quali sarebbero associate a sviluppo di tumore della cervice uterina.

La società produttrice di Gardasil, Merck & Co, sostiene la tesi che è necessario effettuare il più rapidamente possibile la vaccinazione per debellare la malattia.

Le associazioni dei consumatori sostengono che la vaccinazione non è necessaria, perché l'incidenza di carcinoma alla cervice è bassa. Negli USA, su una popolazione superiore ai 250 milioni di abitanti, i nuovi casi di tumore alla cervice sarebbero 9.710 e 3.700 le donne che muoiono, ogni anno (dati FDA).

In Italia, ogni anno, si contano 3.500 nuovi casi di carcinoma con circa 1.000 morti (dati

L'obiettivo che si prefigge Merck è quello di indurre i legislatori a rendere obbligatoria la vaccinazione, in modo da vendere quantità più elevate di vaccino.

La mancata obbligatorietà avrebbe come conseguenza un numero decisamente più basso di vaccinazioni e minori guadagni.

Per raggiungere il proprio scopo, Merck & Co sta esercitando una forte azione di lobby. Merck ha finanziato in modo particolare l'associazione Women in Government, che raccoglie le donne legislative in modo bipartisan.

Negli ultimi 2 anni, Women Government ha tenuto cene e conferenze per tutti gli Stati Uniti promuovendo la lotta contro il tumore della cervice uterina.

Contro la vaccinazione anti-HPV, si sono schierati gli attivisti contrari all'impiego del vaccino, gruppi religiosi e associazioni dei consumatori.

Gli attivisti anti-vaccino sostengono che la sicurezza del vaccino nel lungo periodo non è stata dimostrata, così come non è noto per quanto tempo il vaccino conferisce immunità contro i tipi virali per i quali il vaccino è stato realizzato.

I gruppi religiosi temono che, essendo l'infezione da HPV una malattia sessualmente trasmessa, l'uso del vaccino possa favorire l'attività sessuale delle ragazze.

La protesta dell'associazione dei consumatori è rivolta soprattutto sull'obbligatorietà della vaccinazione.

Un altro argomento di discussione è il costo del vaccino Gardasil che negli Stati Uniti, costa 360 dollari per 3 iniezioni.

Secondo gli analisti, il mercato dell'infezione da HPV potrebbe produrre ricavi per 5 miliardi di dollari/anno, e Merck è in pole position.

Gli enormi interessi economici che stanno alla base della vaccinazione anti-HPV potrebbero spiegare il pressing di Merck sui politici per l'obbligatorietà della vaccinazione.

Sulla propensione di alcuni politici a rendere obbligatoria la vaccinazione anti-HPV, alcune persone ritengono che la concessione dell'obbligatorietà sarebbe un modo per risarcire Merck dalla perdita del Vioxx, il farmaco antinfiammatorio ritirato nel 2004 perché causa di gravi eventi avversi cardiovascolari.

Il vaccino, per esercitare la propria attività protettiva, deve essere somministrato a ragazze che non hanno avuto rapporti sessuali.

L'infezione da HPV è molto frequente nella popolazione con una stima di oltre il 75% delle donne sessualmente attive infettate dal virus HPV nel corso della vita.

La storia naturale dell'infezione è condizionata dall'equilibrio che si instaura tra ospite e virus HPV con tre possibili evoluzioni: regressione, persistenza e progressione.

La maggior parte delle infezioni da papillomavirus (70-90%) è transitoria.

La persistenza dell'infezione virale è una condizione per l'evoluzione verso il tumore.

L'insorgenza del tumore è anche favorita dal particolare tipo di virus HPV (i tipi 16 e 18 sono oncogenici), dall'alto numero di partner sessuali, dal fumo di sigaretta e dalla coinfezione con altre malattie infettive sessualmente trasmesse.

Di norma, il tempo che intercorre tra l'infezione da HPV e lo sviluppo di lesioni precancerose è di 5 anni, mentre lo sviluppo del tumore può richiedere decenni.

Il Pap-test è in grado di individuare le lesioni e di prevenire il tumore.

Gardasil, vaccino anti papillomavirus

Informazioni cliniche

Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi.

Posologia e modo di somministrazione

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente schedula: 0, 2, 6 mesi.

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti.

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. Le somministrazioni per via sottocutanea e intradermica non sono state studiate e, pertanto, non sono raccomandate.

Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta.

Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino. Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà soltanto contro le patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18. Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il papillomavirus umano.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro i tipi HPV non contenuti nel vaccino o contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

Non vi sono dati disponibili riguardo all'impiego di Gardasil nei soggetti con una risposta immunitaria ridotta.

I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Gardasil deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poichè in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare. La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Un'efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di follow-up a più lungo termine.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. La risposta al vaccino dell'epatite B è stata in qualche misura ridotta per quanto concerne le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs). Il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito. I tassi di sieroprotezione (proporzione di

soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs maggiore o uguale a 10 mUI/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne (di età compresa tra 16 e 26 anni) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Tuttavia, durante il programma di sviluppo clinico pre-registrativo, 2.266 donne (di cui 1.115 avevano ricevuto il vaccino e 1.151 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, la parte di gravidanze con esito negativo è stata paragonabile nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Per le gravidanze con inizio stimato nei 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati osservati 5 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 0 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo.

Nelle gravidanze con inizio dopo i 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati invece osservati 10 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 16 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo.

Le tipologie di anomalie osservate sono state consistenti con quelle generalmente osservate nelle gravidanze di donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni.

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale.

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata a dopo il completamento della gravidanza.

Nel corso degli studi clinici, durante il periodo di vaccinazione, un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto Gardasil o placebo. L'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di

reazioni avverse.

La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le seguenti reazioni avverse correlate al vaccino sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0% ed inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto placebo.

Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione: molto comuni (maggiori o uguali a 1/10); comuni (maggiori o uguali a 1/100, minori di 1/10); non comuni (maggiori o uguali a 1/1.000, minori di 1/100); rari (maggiori o uguali a 1/10.000, minori di 1/1.000); molto rari (minori di 1/10.000).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione - Molto comune: piressia; molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore; comune: al sito di iniezione: sanguinamento, prurito.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino - Molto raro: broncospasmo

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo - Rari: orticaria.

Sette casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi (0,18%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni. Nell'ambito di 11.813 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.701 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 8 casi di artrite non specifica, di cui 6 nel gruppo Gardasil e 2 nel gruppo placebo.

Efficacia

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 del papillomavirus umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate.

Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Dei tipi HPV contenuti nel vaccino:

- l'HPV 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di displasia del collo dell'utero di alto grado (CIN 2/3) e di adenocarcinoma in situ (AIS), e di circa il 70% dei casi di displasia della vulva di alto grado (VIN 2/3) nelle giovani donne in premenopausa. HPV 16 e 18 sono anche responsabili della maggioranza delle lesioni squamose di alto grado della vagina (VaIN 2/3). Altri tipi di HPV non contenuti nel vaccino sono responsabili del restante 20-30% dei casi di CIN 2/3, VIN 2/3 e VaIN 2/3. CIN 3 è considerato un precursore diretto del carcinoma invasivo del collo dell'utero. VIN 3 è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della vulva nelle giovani donne in premenopausa infettate dai tipi di HPV oncogeni;
- l'HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali;
- l'HPV 6, 11, 16 e 18 sono responsabili per una quota variabile dal 35 al 50% di CIN1 o displasia di basso grado del collo dell'utero.

L'efficacia del Gardasil è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne di età compresa tra 16 e 26 anni che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoint di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, Future I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005). Come marker clinico surrogato del carcinoma del collo dell'utero è stata utilizzata negli studi clinici la Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato ad alto).

Efficacia della profilassi

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE Perprotocol Efficacy) (n = tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7.

Complessivamente il 73% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Efficacia nei soggetti naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino

L'efficacia di Gardasil contro CIN (1, 2, 3) o AIS correlati all'HPV di tipo 6-, 11-, 16-, 18-, è stata del 100% nel Protocollo 013 dove era un endpoint primario e del 95,2% nei protocolli combinati insieme.

L'efficacia di Gardasil contro le CIN 1 correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 è stata del 100% nel Protocollo 013 e nell'analisi combinata è stata del 93,1%.

In un'analisi integrata (Protocolli 007, 013, 015), l'efficacia di Gardasil contro le lesioni della vulva di alto grado (VIN 2/3) correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 è stata del 100%.

L'efficacia del vaccino contro le lesioni vaginali di alto grado (VaIN 2/3) non ha raggiunto una significatività statistica. In tutto vi sono stati 8 casi di VIN 2/3 e 5 casi di VaIN 2/3, tutti osservati nel gruppo placebo.

Sulla base di una definizione a 12 mesi di infezione persistente (ad esempio almeno 2 campioni positivi nell'arco di un intervallo minimo di 12 mesi), l'efficacia contro l'infezione persistente da HPV 16 è stata del 93,3% nel Protocollo 005. Nel Protocollo 007, l'efficacia di Gardasil contro l'infezione persistente da HPV 16 o 18 è stata del 100%. Vi sono stati sei casi di infezione persistente da HPV 16 e due casi di infezione persistente da HPV 18 tutti nel gruppo placebo.

Efficacia nei soggetti con infezione in corso o prima dell'infezione

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV per i quali i soggetti erano positivi alla PCR e/o sieropositivi al basale. Tuttavia, gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Reazioni avverse

In 5 studi, di cui 4 controllati con placebo, il vaccino anti-papillomavirus umano Gardasil è stato somministrato al momento dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi.

La percentuale dei drop-out per il presentarsi di effetti indesiderati è risultata bassa (0.1%).

Reazioni avverse comuni associate al vaccino

Gli effetti indesiderati che si sono manifestati con una frequenza dell'1% o più nei soggetti ai quali è stato somministrato Gardasil sono stati:

1) 1-5 giorni dopo la vaccinazione: dolore 83.9% (48.6% con placebo), rigonfiamento 25.4% (7.3% con placebo), eritema 24.6% (12.1% con placebo), prurito 3.1% (0.6% con placebo);

2) 1-15 giorni dopo la vaccinazione: febbre 10.3% (8.6% con placebo), nausea 4.2% (4.1% con placebo), capogiri 2.8% (2.6% con placebo);

Gravi reazioni avverse

Un totale di 102 soggetti su 21.464 che hanno ricevuto Gardasil e placebo ha riportato un grave evento avverso 1-15 giorni dopo la vaccinazione:

- cefalea 0.03% (0.02% con placebo);
- gastroenterite 0.03% (0.01% con placebo);
- appendicite 0.02% (0.01% con placebo);
- malattia infiammatoria pelvica 0.02% (0.01% con placebo).

E' stato riportato un caso di broncospasmo e due casi di asma.

Mortalità

Tra i partecipanti agli studi clinici (21.464 soggetti) ci sono stati 17 casi ad esito fatale. Gli eventi riportati erano in linea con gli eventi attesi nella popolazione sana.

La più comune causa di morte è stato l'incidente con veicoli a motore (4 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 3 placebo), seguito da overdose/suicidio (1 soggetto con Gardasil e 2 con placebo) ed embolia polmonare/trombosi venosa profonda (1 soggetto con Gardasil e 1 con placebo).

Inoltre, ci sono stati due casi di sepsi, 1 caso di tumore al pancreas e 1 caso di aritmia nel gruppo trattato con Gardasil e 1 caso di asfissia nel gruppo placebo.

Disordini autoimmuni sistemici

Negli studi clinici i soggetti sono stati valutati per nuove condizioni mediche che si sono presentate nel corso di un periodo osservazionale di 4 anni.

Nel gruppo Gardasil sono stati segnalati: 1 caso di artrite giovanile, 2 casi di artrite reumatoide, 5 casi di artrite ed 1 caso di artrite reattiva.

Di contro, nel gruppo placebo sono stati osservati: 1 caso di lupus eritematoso sistemico e 2 casi di artrite.

Fonte: 1) FDA, 2007: 2) EMEA, 2007

VAERS: 371 gravi reazioni avverse dopo vaccinazione con Gardasil

5 Giugno 2007 - Judicial Watch, un'associazione di interesse pubblico, ha ottenuto dall'FDA (Food and Drug Administration) la possibilità di visionare gli effetti indesiderati correlati al vaccino contro il papillomavirus umano (HPV), Gardasil.

All'11 maggio 2007, il sistema di farmacovigilanza post-marketing sui vaccini VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli Stati Uniti, annoverava 1.637 reazioni avverse digitando la sigla HPV4, che corrisponde alla vaccinazione con Gardasil, un vaccino quadrivalente.

Di queste reazioni, 371 sono definite gravi.

Delle 42 donne che hanno ricevuto Gardasil mentre erano incinte, 18 sono andate incontro a reazioni avverse, che variavano tra l'aborto spontaneo ed i danni fetali.

La paralisi, la paralisi di Bell (paralisi facciale), la sindrome di Guillain Barre e le convulsioni sono alcuni dei gravi eventi avversi neurologici associati alla vaccinazione con Gardasil.

Nel database sono segnalati anche 3 casi di 3 persone morte dopo aver ricevuto il vaccino.

Una ragazza è morta per trombosi 3 ore dopo aver assunto Gardasil.

Due ragazze di 12 e 19 anni sono morte per problemi cardiaci e/o per trombosi.

Secondo l'FDA queste morti non sarebbero correlate al vaccino.

Riguardo ai 1.637 effetti indesiderati riportati da Judicial Watch, l'FDA ritiene che siano in linea con i quasi 3 milioni di persone vaccinate negli Stati Uniti con Gardasil. Inoltre non tutte le reazioni avverse sarebbero correlate alla vaccinazione contro il papillomavirus.

Nonostante la rassicurazione dell'FDA rimangono dubbi sulla sicurezza del Gardasil.

Descrizione di 20 casi dopo vaccinazione con Gardasil, scelti con modalità random, presenti nel VAERS line list Report dell'11 Maggio 2007

- *Caso 1 definito grave*: ragazza di 14 anni che immediatamente dopo somministrazione di Gardasil ha avvertito un dolore intenso al sito di iniezione. E' caduta ed ha perso i sensi per 10-15 secondi. La ragazza, che ha manifestato cefalea, visione offuscata, è stata inviata al Dipartimento d'Emergenza. L'esame neurologico è risultato normale. I medici hanno diagnosticato disidratazione e sincope vasovagale secondaria al dolore prodotto dall'iniezione al sito di somministrazione.

- *Caso 2 definito grave*: una ragazza di 18 anni con nessuna storia di allergie è stata vaccinata con Gardasil. Il giorno dopo ha manifestato rash ed orticaria, non al sito di iniezione. Quando si è presentata al proprio medico curante presentava orticaria in tutto il corpo. E' stata trattata con Benadryl (Difenidramina), un antistaminico per os, e sottoposta a trattamento con Metilprednisolone (Solu Medrol).

- *Caso 3 definito grave, minacciante la vita*: una ragazza di 17 anni dopo essere stata vaccinata con Gardasil ha presentato intorpidimento e formicolio ai piedi e alle mani, che sono persistiti e peggiorati. Dopo 25 giorni dalla vaccinazione la ragazza ha manifestato una grave forma di debolezza. E' stata ricoverata e gli è stata diagnosticata la sindrome di Guillain-Barre. E' stata trattata con Immunoglobulina. La ragazza sta lentamente migliorando, ma soffre sempre di debolezza.

- *Caso 4 definito grave*: una ragazza di 15 anni, che era stata precedentemente vaccinata per l'epatite A e vaccinata con vaccino meningococco A CYW, dopo essere stata vaccinata con Gardasil, ha presentato convulsione in forma lieve. Inoltre ha avvertito un forte dolore al sito di iniezione. La ragazza è stata ricoverata per 1 giorno.

- *Caso 5 definito grave*: una ragazza di 17 anni affetta da asma, è stata vaccinata con Gardasil. Il giorno successivo alla vaccinazione ha presentato pollice di aspetto edematoso, e le palme della mano sono diventate rosse e calde. La ragazza ha poi avvertito senso di oppressione a livello toracico. Alla ragazza è stato somministrato immediatamente una dose massiccia di Cetirizina (Zyrtec; in Italia: Zirtec), un antistaminico, ed Acetaminofene (anche detto Paracetamolo).

- *Caso 6 definito grave*: una ragazza di 17 anni che presentava allergia alle sulfonamidi, è stata vaccinata con Gardasil. Cinque giorni dopo la vaccinazione la ragazza ha presentato ingrossamento dei linfonodi a livello della clavicola, con problemi di movimento del braccio. Alla ragazza è stato consigliato l'intervento chirurgico per l'asportazione dei linfonodi.

- *Caso 7 definito grave*: una ragazza di 18 anni affetta da asma e sindrome dell'ovaio policistico, è stata vaccinata con Gardasil. La ragazza stava assumendo contemporaneamente Bupropione (Wellbutin XL), Litio e Risperidone (Risperdal). Alla sera dello stesso giorno della vaccinazione la ragazza ha sviluppato gonfiore del braccio sinistro e

difficoltà respiratorie. Il giorno successivo la ragazza ha sviluppato gonfiore al volto.

- *Caso 8 definito grave*: una ragazza di 15 anni, affetta da asma, allergia alle arachidi ed una storia di anafilassi, è stata vaccinata con Gardasil. Dopo alcune ore la ragazza ha presentato una reazione anafilattica. Alla ragazza è stato somministrato immediatamente EpiPen (autoiniettore di Adrenalina), ed è stata trasportata al Dipartimento di Emergenza.

- *Caso 9 definito grave*: una ragazza di 18 anni è stata vaccinata con Gardasil. Dopo circa un'ora la ragazza ha avvertito brevità del respiro e stato febbrile. La paziente è stata subito ricoverata presso il Dipartimento d'Emergenza e sottoposta a terapia.

- *Caso 10 definito grave, con disabilità permanente*: una donna di 24 anni è stata vaccinata con Gardasil. Alcune ore più tardi la donna ha manifestato gonfiore agli occhi e prurito. E' stata trattata con Benadryl, un antistaminico, ed è stata mandata a casa. Successivamente è comparsa visione offuscata.

- *Caso 11 definito grave*: una ragazza di 16 anni, che era stata vaccinata con Gardasil, ha sviluppato debolezza alle estremità inferiori ed è stata ricoverata con diagnosi di sindrome di Guillain-Barre in forma lieve. Dopo trattamento con Gammaglobuline, la ragazza ha recuperato in modo quasi completo, ma è perdurato l'intorpidimento alle estremità degli arti.

- *Caso 12 definito grave, con disabilità permanente*: una ragazza di 15 anni con una storia di ipersensibilità agli allergeni, è stata vaccinata con Gardasil. La ragazza stava assumendo Ortho Tri-Cyclen LO, una pillola contraccettiva a base di Etinil Estradiolo e Norgestimato. La ragazza ha sviluppato prurito ed orticaria alle gambe e alle braccia.

- *Caso 13 definito grave, minacciante la vita*: una donna di 25 anni che aveva iniziato ad assumere Nitrofurantoina per un'infezione del tratto urinario qualche giorno prima della vaccinazione con Gardasil, ha manifestato orticaria. La donna è stata trattata con Metilprednisolone (Medrol). Venti giorni dopo, la donna ha presentato gonfiore della lingua e restringimento laringeo. Alla donna è stata somministrata immediatamente Epinefrina (EpiPen).

- *Caso 14 definito grave*: una ragazza di 15 anni affetta da diabete di tipo 1 ed in terapia con Insulina, è stata vaccinata con Gardasil. Il giorno dopo la vaccinazione la ragazza è andata incontro a crisi di grande male ed è stata ricoverata per 3 giorni in ospedale.

- *Caso 15 definito grave*: Una donna di 20 anni dopo 2 ore che era stata vaccinata con Gardasil ha presentato vomito e dolore addominale, con successivo peggioramento tale da impedirle di stare supina. E' stata ricoverata in ospedale e sottoposta ad appendicectomia.

-

Caso 16 definito grave, minacciante la vita: una ragazza di 13 anni è stata ricoverata in ospedale con debolezza agli arti sia superiori che inferiori. La ragazza era stata vaccinata con Gardasil. Alla ragazza è stata diagnosticata una forma grave della sindrome di Guillan-Barre, ed infezioni delle vie respiratorie. Per il presentarsi di insufficienza respiratoria è stata sottoposta a ventilazione meccanica, e a tracheostomia con intubazione. Ha sviluppato dolore neuropatico ed ipertensione.

- *Caso 17 definito grave, minacciante la vita*: una ragazza di 13 anni è stata vaccinata con Gardasil, con successiva presentazione di intorpidimento e formicolio ai piedi, che si è poi

esteso alle mani. Ha presentato difficoltà a camminare, per la mancanza di sensibilità ai suoi piedi. Alla ragazza è stata diagnosticata la sindrome di Guillain-Barre.

- *Caso 18 definito grave*: una ragazza di 12 anni affetta da emicrania, è stata arruolata in uno studio clinico ed ha ricevuto le 3 dosi del vaccino per il papillomavirus, Gardasil. Tre mesi dopo l'ultima dose di vaccino, la ragazza ha presentato difficoltà a camminare ed è stata ricoverata in ospedale. La debolezza muscolare sofferta dalla ragazza è stata ritenuta essere correlata alla vaccinazione con Gardasil.

- *Caso 19 definito grave, con disabilità permanente*: una donna di 19 anni è stata vaccinata con Gardasil. La donna stava assumendo un antistaminico, Zyrtec (Cetirizina), e contraccettivi ormonali per os. La donna, subito dopo la vaccinazione, ha sviluppato un rash non al sito d'iniezione, ma nel braccio in cui è stata eseguita la vaccinazione. Inoltre, la donna ha accusato una forte mialgia sia agli arti superiori che agli arti inferiori, e la sua mano si è scolorita. Un esame ha rivelato un'infezione streptococcica, e la donna è stata trattata con antibiotici. È stata evidenziata un'elevata conta leucocitaria.

- *Caso 20 definito grave, con disabilità permanente*: una donna di 18 anni senza storia di allergie, è stata vaccinata con Gardasil (una sola dose), e dopo aver manifestato rash maculopapuloso bilaterale alle estremità inferiori, gonfiore bilaterale agli arti inferiori con la gamba destra di dimensioni maggiori rispetto alla gamba sinistra, dolore muscolare intenso, particolarmente sotto le ginocchia, con difficoltà a camminare, è stata ricoverata in ospedale. Alla dimissione la donna era in terapia con Percocet (Ossicodone ed Acetaminofene), e Prednisolone.

Fonte: 1) Judicial Watch, 2007; 2) FDA, 2007

Documentazione

Clicca [qui](#) per vedere le morti riportate in VAERS all'11 maggio 200

Clicca [qui](#) per vedere le reazioni avverse riportate in VAERS all'11 maggio 2007

The Vaccine Adverse Event Reporting System is a cooperative program for vaccine safety of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Food and Drug Administration (FDA). VAERS is a post-marketing safety surveillance program, collecting information about adverse events (possible side effects) that occur after the administration of US licensed vaccines.

Xagena2007

[Link al database sulla sicurezza di Gardasil\(HPV4\): VAERS](#)

